

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09196920 A**(43) Date of publication of application: **31.07.97**

(51) Int. Cl.

G01N 33/543
G01N 33/543
G01N 33/543
G01N 33/53

(21) Application number: **08318794**(22) Date of filing: **14.11.96**(30) Priority: **15.11.95 JP 07321014**(71) Applicant: **NIHON MEDI PHYSICS CO LTD**

(72) Inventor: **MACHIDA KOICHI**
NAKANO HAJIME
OKAMOTO MASASHI
OKUYAMA MOMOKO
FUJIOKA SHIGERU

(54) **BODY FLUID COMPONENT ANALYZING
 INSTRUMENT AND ANALYZING METHOD**

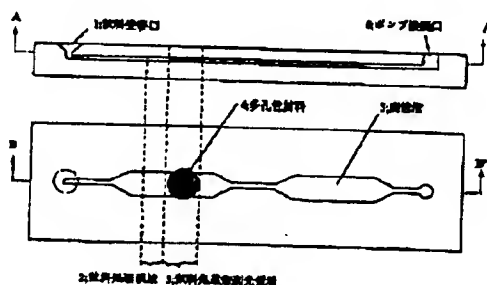
the pump connection port and connected by a passage.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an analyzing instrument capable of simply and quantitatively performing immunoassay.

SOLUTION: A specimen receiving port 1, a pump connection port 6, a specimen treatment region 2 having a specimen labeled with a labeling substance arranged thereto and a specimen treating and photometric region 3 having a porous material to which one of a pair of specific bonds is fixed arranged thereto and the specimen treatment region 2 and the sample treating and photometric region 3 are provided between the specimen receiving port 1 and the pump connection port 6 to be connected by a passage. Or, the sample receiving port 1, the pump connection port 6 and the specimen treating and photometric region 3 having the porous material 4 to which the specimen labeled with the labeling substance and one of a pair of specific bonds are fixed are provided and the sample treating and photometric regions 3 is provided between the specimen receiving port and



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-196920

(43) 公開日 平成9年(1997)7月31日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 33/543	5 2 1		G 0 1 N 33/543	5 2 1
	5 4 1			5 4 1 Z
	5 9 5			5 9 5
33/53			33/53	U
				K

審査請求 未請求 請求項の数14 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平8-318794

(22) 出願日 平成8年(1996)11月14日

(31) 優先権主張番号 特願平7-321014

(32) 優先日 平7(1995)11月15日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000230250

日本メジフィジックス株式会社
兵庫県西宮市六湛寺町9番8号

(72) 発明者 町田 高一

兵庫県三田市テクノパーク9番地の1 日
本メジフィジックス株式会社兵庫工場内

(72) 発明者 中野 肇

兵庫県三田市テクノパーク9番地の1 日
本メジフィジックス株式会社兵庫工場内

(72) 発明者 岡本 雅司

兵庫県三田市テクノパーク9番地の1 日
本メジフィジックス株式会社兵庫工場内

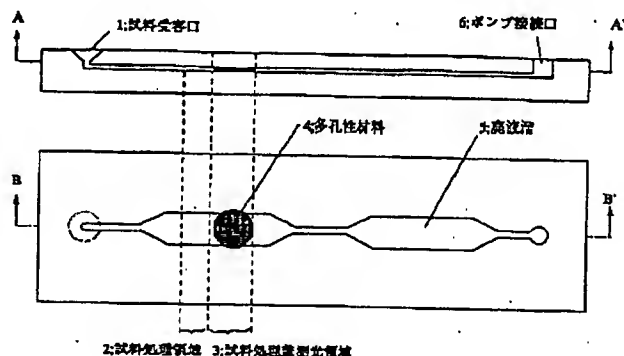
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体液成分分析器具および分析方法

(57) 【要約】

【課題】 簡易にかつ定量的な免疫測定が可能な分析器具を見いだすことを目的とする。

【解決手段】 試料受容口、ポンプ接続口、標識物質で標識された標識体が配置された試料処理領域、および特異的結合対の一方が固定化された多孔性材料が配置された試料処理兼測光領域を有し、該試料処理領域および該試料処理兼測光領域は、該試料受容口と該ポンプ接続口の間に設け、それぞれが流路で結合されている体液成分分析器具。あるいは、試料受容口、ポンプ接続口、並びに、標識物質で標識された標識体および特異的結合対の一方が固定化された多孔性材料が配置された試料処理兼測光領域を有し、該試料処理兼測光領域は、該試料受容口と該ポンプ接続口の間に設け、それぞれが流路で結合されていることを特徴とする体液成分分析器具。



【特許請求の範囲】

【請求項1】試料受容口、ポンプ接続口、標識物質で標識された標識体が配置された試料処理領域、および特異的結合対の一方が固定化された多孔性材料が配置された試料処理兼測光領域を有し、該試料処理領域および該試料処理兼測光領域は、該試料受容口と該ポンプ接続口の間に設け、それぞれが流路で結合されていることを特徴とする体液成分分析器具。

【請求項2】試料受容口、ポンプ接続口、並びに、標識物質で標識された標識体および特異的結合対の一方が固定化された多孔性材料が配置された試料処理兼測光領域を有し、該試料処理兼測光領域は、該試料受容口と該ポンプ接続口の間に設け、それぞれが流路で結合されていることを特徴とする体液成分分析器具。

【請求項3】前記標識体が測定目的体液成分の一の認識部位と特異的に結合する物質に標識物質が標識されたものであり、かつ、多孔性材料に固定化された特異的結合対の一方が測定目的体液成分の他の認識部位と特異的に反応する物質である請求項1または2記載の分析器具。

【請求項4】試料処理領域には測定目的体液成分と標識物質が結合された標識体が配置されており、かつ、多孔性材料には測定目的体液成分と特異的に反応する物質が固定化されている請求項1記載の分析器具。

【請求項5】試料処理領域には、測定目的体液成分の一の認識部位と特異的に結合する物質に標識物質が標識された標識体、および測定目的体液成分の他の認識部位と特異的に結合する物質が配置されており、多孔性材料には測定目的体液成分の他の認識部位と特異的に結合する物質と結合可能な物質が固定化されている請求項1または2記載の分析器具。

【請求項6】試料処理領域には、測定目的体液成分の一の認識部位と特異的に結合する第一抗体に標識物質が標識された標識体、および測定目的体液成分の他の認識部位と特異的に結合する第二抗体にビオチンが結合した複合体が配置されており、多孔性材料にはアビジンまたはストレプトアビジンが固定化されている請求項5記載の分析器具。

【請求項7】試料処理領域が試料受容口と試料処理兼測光領域との間に設けられている請求項1, 3, 4, 5, 6のいずれかに記載の分析器具。

【請求項8】廃液溜が試料処理兼測光領域とポンプ接続口との間に設けられている請求項7記載の分析器具。

【請求項9】試料処理領域が試料処理兼測光領域とポンプ接続口との間に設けられている請求項1, 5, 6のいずれかに記載の分析器具。

【請求項10】廃液溜が試料処理領域とポンプ接続口との間に設けられている請求項9記載の分析器具。

【請求項11】標識物質が金属コロイドまたは着色ラテックス粒子である請求項1ないし10のいずれかに記載の分析器具。

【請求項12】標識物質が酵素である請求項1ないし10のいずれかに記載の分析器具。

【請求項13】試料処理領域、試料処理兼測光領域、廃液溜およびそれらを結合する流路が薄層で形成されている請求項1ないし12のいずれかに記載の分析器具。

【請求項14】請求項1ないし13のいずれかに記載の分析器具の試料受容口より試料を供給した後、ポンプで試料の送液を制御し、多孔性材料内に捕捉された標識物質を測定することにより、試料中の測定目的体液成分を求めることを特徴とする体液成分の分析方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する分野】本発明は体液成分中の測定目的体液成分を免疫反応を利用して簡易に測定する体液成分分析器具に関する。

【0002】

【従来の技術】免疫反応を利用した体液成分の測定は放射性物質を標識とした免疫測定からはじまり、蛍光物質や酵素を標識したものが開発されてきた。それらは、複雑な免疫測定の手技の一部またはほとんどを装置の自動化によって、測定者を操作の煩わしさから解放する動きと並行して成されてきた。免疫反応における操作の煩わしさの主たる原因は、B/F分離にある。多くの免疫反応では感度や汎用性の面でB/F分離を必要とする操作法が用いられている。B/F分離とは、反応によって結合したものの(Bound)と結合しなかったもの(Free)に分ける操作であり、そのためにマイクロプレートの底部や、多孔性のビーズ、ガラス繊維、ニトロセルロースフィルタ等の抗原-抗体等の特異的結合対の一方を固定化し、他方と反応させ、結合しなかったものを洗い流す方法が取られてきた。デイド社のSTRATUSや東洋紡社のID-1000はこの操作を装置にそのまま実行させているが、これら装置では、膜やフィルタに垂直に反応液や洗浄液を流すため、大がかりで複雑な装置が必要になっている。

【0003】一方、簡易化を目的としてイムノクロマトを利用した簡易免疫分析器具が開発されてきた。代表的なものである便潜血測定用の試薬は、ニトロセルロースフィルタの細片一方の端にガラス繊維フィルタに含浸乾燥された過剰量の金コロイド標識抗体、もう一方の端に抗IgG抗体、中央付近にバンド状の抗ヒトヘモグロビン抗体が固定化されている。測定に際しては、便の希釈液をガラス繊維フィルタに滴下する。ガラスフィルタにある過剰量の標識抗体と試料液内のヘモグロビンが反応しながら抗IgG抗体の方へ流れていく。中央のバンド上ではヘモグロビンと抗ヒトヘモグロビン抗体が反応し標識抗体が固定される。過剰量の標識抗体や抗ヒトヘモグロビン抗体と反応しない物質は後からくる試料に押し流され、過剰量の標識抗体は抗IgG抗体のある端で結合する。端での金コロイドの存在により充分量の試料が

流されたことを確認し、バンド位置での金コロイドの有無を目視することで、測定目的体液成分であるヘモグロビンの存在を判定する。この試薬はこのように、簡単に測定が可能であるが、反応液の展延速度が多孔性担体のクロマト作用（毛管作用）に依存しているため、展延速度（この場合は反応時間）の規制ができないことや、試料の物理特性と多孔性担体の孔径や密度のむらによる展延速度のバラツキなどにより、抗原抗体反応の時間やB/F洗浄の時間を管理できず、定性的な測定結果しか得られなかった。

【0004】イムノクロマトでの定量的測定を目的とした免疫分析器具が特開平7-159398に開示されている。この分析器具の標識物質固定域には5つの領域が設けられており、検体中の測定目的体液成分の濃度に応じて呈色する領域の数が増えるので定量が可能となることがうたわれている。しかしながら、5つの段階に区別できるだけでは定量とは言えず、半定量と言うべきである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上述の状況に鑑み、簡易にかつ定量的な免疫測定が可能な分析器具を見いだすことを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】上述の状況に鑑み、本発明者らは鋭意検討した結果、試料液の送液をポンプで制御できるよう流路内に試料処理領域と多孔性材料を有する試料処理兼測光領域を配置した下記の分析器具を見だし、本発明を完成した。

【0007】すなわち本発明の第1は、試料受容口、ポンプ接続口、標識物質で標識された標識体が配置された試料処理領域、および特異的結合対の一方が固定化された多孔性材料が配置された試料処理兼測光領域を有し、該試料処理領域および該試料処理兼測光領域は、該試料受容口と該ポンプ接続口の間に設け、それぞれが流路で結合されていることを特徴とする体液成分分析器具である。

【0008】本発明の第2は、試料受容口、ポンプ接続口、並びに、標識物質で標識された標識体および特異的結合対の一方が固定化された多孔性材料が配置された試料処理兼測光領域を有し、該試料処理兼測光領域は、該試料受容口と該ポンプ接続口の間に設け、それぞれが流路で結合されていることを特徴とする体液成分分析器具である。

【0009】第3は、前記標識体が測定目的体液成分の一の認識部位と特異的に結合する物質に標識物質が標識されたものであり、かつ、多孔性材料に固定化された特異的結合対の一方が測定目的体液成分の他の認識部位と特異的に反応する物質である上述の分析器具である。

【0010】第4は、試料処理領域には測定目的体液成分と標識物質が結合された標識体が配置されており、か

つ、多孔性材料には測定目的体液成分と特異的に反応する物質が固定化されている上述の分析器具である。

【0011】第5は、試料処理領域には、測定目的体液成分の一の認識部位と特異的に結合する物質に標識物質が標識された標識体、および測定目的体液成分の他の認識部位と特異的に結合する物質が配置されており、多孔性材料には測定目的体液成分の他の認識部位と特異的に結合する物質と結合可能な物質が固定化されている上述の分析器具である。

【0012】第6は、試料処理領域には、測定目的体液成分の一の認識部位と特異的に結合する第一抗体に標識物質が標識された標識体、および測定目的体液成分の他の認識部位と特異的に結合する第二抗体にビオチンが結合した複合体が配置されており、多孔性材料にはアビジンまたはストレプトアビジンが固定化されている上述の分析器具である。

【0013】なお、上述の分析器具は、試料処理領域が試料受容口と試料処理兼測光領域との間に設けられていてもよいし、また、試料処理領域が試料処理兼測光領域とポンプ接続口との間に設けられていてもよい。さらに、本発明の分析器具には廃液溜を設けることもでき、廃液溜はポンプ接続口に隣接してポンプ接続口より上流側に設けられる。

【0014】さらに、本発明は、上述の分析器具の試料受容口より試料を供給した後、ポンプで試料の送液を制御し、多孔性材料内に捕捉された標識物質を測定することにより、試料中の測定目的体液成分を求めることを特徴とする体液成分の分析方法である。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明に適用する試料としては、人や動物の血液、尿、便などが使用できる。但し、後述するB/F分離のための洗浄を兼ねさせるため、血液や便は希釈液に溶解されたものが使用される。この分析器具は、ヘモグロビンA_{1c}（以下、場合により『Hb A_{1c}』という）、糖化アルブミンなどの糖尿病マーカー測定その他、妊娠診断や便潜血診断、ウイルス感染診断にも利用可能である。

【0016】本発明において使用している『特異的結合対』とは、抗原-抗体反応、アビジン-ビオチン結合、ボロン酸-シスジオール結合のように特異的な結合を行うものを意味する。

【0017】本発明に用いる標識物質としては、金、銀、セレンのような金属コロイド、着色ラテックスのような色素、アルカリ性ホスファターゼやペルオキシダーゼのような酵素が用いられる。酵素を標識物質として使用する際は、過剰の試料を流して洗浄した後で、酵素と反応して色などの信号を出す成分を含んだ液を流路を通して多孔性材料に流すか、これらを予め試料に含有させておけばよい。

【0018】好ましい多孔性材料としては、ニトロセル

ロース、酢酸セルロース、ナイロン膜、濾紙、ガラス繊維濾紙が挙げられる。

【0019】以下、図面を参照しながら本発明を詳述する。図1は本発明の分析器具の代表的な一例である。図1aは図1bのB-B'断面図、図1bは図1aのA-A'断面図である。

【0020】分析器具を形成する材料としては光透過性液体不浸透性で加工しやすければよく、プラスチック材料が適している。代表的なプラスチック材料として、ポリスチロール樹脂、アクリル樹脂、ポリ塩化ビニル樹脂、ポリカーボネート樹脂、ポリエチレン樹脂、ポリプロピレン樹脂、ポリエチレンテレフタレート樹脂などがある。これらの板状部材2枚を貼り合わせ、図1のような全体が薄層形状の流路を形成する。試料受容口(1)から入った試料はポンプ接続口(6)に接続されたポンプ(図示せず)によって試料受容口からポンプ接続口へ移動させることができる。

【0021】本発明の分析器具はB/F分離のための洗浄を試料自身で行わせるため、測定のために別途洗浄液を用意する必要がなく、また洗浄後の試料も分析器具内の廃液溜に溜まるので分析器具を汚さず、使用後も分析器具をそのまま廃棄することができる。

【0022】本発明では、イムノクロマトのように多孔性材料中で試料や反応液を移動させるのではなく、流路内をポンプ制御下で移送されるので、試料液の粘度等の物理的特性による影響を受けない。また、流路内に配置する試薬の種類や多孔性材料に結合する試薬の組み合わせによって免疫測定法に用いられるサンドイッチ法と競合法のいずれにも適用することができる。

【0023】サンドイッチ法の場合、試料中の測定目的体液成分に対して過剰量の特異的に結合する物質を標識物質で標識した標識体(以下、『第1物質』という)を、試料処理領域に配置する。試料が試料処理領域(2)まで移送されると、試料中の測定目的体液成分と試料処理領域内の第1物質が反応し、複合体を形成する。試料処理領域内の第1物質は、試料に含まれる測定目的体液成分に対して過剰に配置されているので、反応後の第1物質には測定目的体液成分が結合したものと結合しなかったものの両方が存在する。試料処理領域での反応に必要な時間を待って、試料はポンプで吸引され、試料処理兼測光領域へと移送される。試料処理兼測光領域(3)には、第1物質と測定目的体液成分の複合体が結合可能でかつ、測定目的体液成分が結合しなかった第1物質とは結合しない物質(以後、本明細書では「第2物質」という)が多孔性材料(4)に固定化されている。多孔性材料に固定化された第2物質は、測定目的体液成分の第1物質に対する認識部位とは異なる認識部位を認識することができる物質である。試料処理兼測光領域での反応に必要な時間を待って試料は廃液溜(5)に送液される。この時、測定目的体液成分と結合した第1物質は多孔性材料

内に捕捉されるので多孔性材料中に残るが、結合していない第1物質は送液にしたがって廃液溜へと移行する。そこで、多孔性材料内に捕捉された標識物質の量を光学的に測定することで測定目的体液成分を測定することができる。なお、この場合は第1物質と第2物質は反応しないので同一場所にあってもよい。

【0024】上述したサンドイッチ法において、多孔性材料にアビジンまたはストレプトアビジンを固定化しておくこともできる。この時、試料処理領域には試料中の測定目的体液成分に対して過剰量の第1物質、および試料中の測定目的体液成分に対して第1物質とは異なる認識部位で結合する第2物質にビオチンを結合させたものを配置する。この場合は、試料中の測定目的体液成分は、試料処理領域で第1物質と第2物質でサンドイッチされ、さらに試料処理兼測光領域において第2物質に結合したビオチンと多孔性材料に固定化されたアビジン又はストレプトアビジンに結合することで捕捉される。余剰の第1物質は後から流れてくる試料によって洗い流されるので、多孔性材料内に捕捉された標識物質の量を光学的に測定することで測定目的体液成分を測定することができる。

【0025】試料処理領域は試料受容口と試料処理兼測光領域の間にある場合だけでなく、試料処理兼測光領域のポンプ接続口側に配置することもできる。この場合、試料の光学的バックグラウンドを多孔性材料に試料を染み込ませて測定した後、第1物質および第2物質と反応させ、試料をポンプで逆送すればよい。本発明では、多孔性材料中の標識物質を光学的に測定するので、多孔性材料を有する領域を試料処理兼測光領域としている。測光は、透過光あるいは反射光のいずれでもよい。

【0026】アビジン-ビオチン結合を利用すると、多孔性材料への固定化を測定項目に依らず共通化できるので、商業的に有利である。

【0027】競合法の場合、試料処理領域には、測定目的体液成分に標識物質を標識したものを配置しておく。なお、ここでいう測定目的体液成分とは、測定目的体液成分そのものであってもよいし、標識物質が結合しやすいように測定目的体液成分に修飾を加えたものであってもよい。多孔性材料には測定目的体液成分と特異的に結合する物質を固定化しておく。試料が試料受容口より供給されると試料は試料処理領域の標識物質で標識された測定目的体液成分と混合した後、多孔性材料に移送される。多孔性材料に固定化された測定目的体液成分と特異的に結合する物質は、試料中の測定目的体液成分と試料処理領域に配置されていた標識された測定目的体液成分の濃度の比率でそれぞれ結合する。従って、洗い流されて残った標識物質の濃度を測定すれば、予め試料処理領域に配置した標識された測定目的体液成分の量から試料中の測定目的体液成分の濃度を知ることができる。

【0028】

【実施例】次に、第1物質として青色マイクロパーティクルと抗ヒトHbA_{1c}マウスモノクローナル抗体の結合物、第2物質として抗ヒトヘモグロビン抗体を用いてヘモグロビンA_{1c}を測定した実施例を示す。

【0029】a) 製法

a-1) 抗ヘモグロビン抗体固相化フィルターの作製 (第2物質の多孔性材料への固定化)

中性リン酸緩衝液に抗ヘモグロビン抗体を300μg/mlになるよう混合した。これに、ポアサイズ8μmのニトロセルロースフィルタ (ミリポア社製) (以下、

『NCF』という) を含浸し、室温で2時間緩やかに振とうしながら固相化を行った。固相化量は45μg/cm²であった。次いでこのNCFを非特異的吸着を防止するため、中性リン酸緩衝液で洗浄した後、1%ミルクカゼインを含む中性リン酸緩衝液に浸し、室温下2時間、緩やかに振とうしながらブロッキングした後、中性リン酸緩衝液で洗浄した。これを37℃で1時間乾燥させ、ポンチにて5mmφに打ち抜き、抗ヘモグロビン抗体固相化フィルタを得た。

【0030】a-2) 抗ヘモグロビンA_{1c}モノクローナル抗体固相化青色マイクロパーティクル (以下『bmP』という) の作製 (第1物質の作製)

HEPES緩衝液に抗ヘモグロビンA_{1c}モノクローナル抗体と青色マイクロパーティクルをそれぞれ1.5mg/ml, 1.25%になるよう混合した。青色マイクロパーティクルは直径200nmの青色着色ポリスチレンビーズ (バングスラボラトリーズ社) を使用した。これを室温で2時間緩やかに振とうし固相化した。固相化量は1%の青色マイクロパーティクル1ml当たり1mgであった。この溶液を30,000×Gで1時間遠心分離し、上清を除いて青色マイクロパーティクルを分離した。これを除いた上清と同容の1%ミルクカゼインを含むPIPER緩衝液に分散し、室温で2時間、緩やかに振とうしブロッキングした。ブロッキング後、30,000×Gで1時間遠心分離し上清を除き、HEPES緩衝液に分散することで洗浄した。この洗浄操作を3回繰り返し十分洗浄した後、HEPES緩衝液に2%になるよう分散し、bmPを得た。

【0031】a-3) 分析器具の作製

2枚のポリスチレン板の間に形成した試料処理領域にbmPを乾燥させ、次に試料処理兼測光領域に抗ヘモグロビン抗体固相化フィルタを挟んで張り合わせ、図1の分析器具を作製した。流路の厚さは、廃液溜にあたる部分で0.5mm、他の部分で0.2mmであった。

【0032】b) 測定

b-1) HbA_{1c}検体の調製 (試料の調製)

各種HbA_{1c}%のヒト血液から赤血球を遠心分離し、生理食塩水に分散し洗浄した。遠心分離後の上清を除去し、再度、生理食塩水に分散した。この操作を3回繰り返し、赤血球を十分に洗浄した。最終的に、適当な濃度になるようHEPES緩衝生理食塩水 (ヘモグロビン変性剤入り) に分散した。これらを、凍結融解を繰り返すことで溶血させて検体とした。HbA_{1c} 0%の検体にはHbA₀ 精製品 (EXOCCELL社製) を使用した。

【0033】b-2) 反応

試料受容口にHbA_{1c}検体を100μl滴下し、液先端が乾燥bmP先端に達するまで吸引ポンプで吸引し、bmPを分散させた。この位置で液を3分間停止し、bmPと検体中のヘモグロビンを反応させた。再び吸引し、液先端を抗ヘモグロビン抗体固相化フィルタ先端まで進めた。この位置で5分間停止し、HbA_{1c}-bmP複合体及びヘモグロビンを抗ヘモグロビン抗体と結合させた。このとき、抗ヘモグロビン抗体には一定量のヘモグロビンしか結合しないのでヘモグロビン中のHbA_{1c}%に応じたbmPがフィルタに結合される。続いて70μl分吸引し、過剰の検体で遊離のbmP及びHbA_{1c}-bmP複合体を廃液溜に洗い流した。

【0034】b-3) 測光

色差計 (日本電色製) を用い、抗ヘモグロビン抗体固相化フィルタの640nmでの反射率 (R) を測定した。

【0035】b-4) 検量線

得られた反射率をK/S値に換算後、別途HPLC法にて測定したHbA_{1c}%に対しK/S値をプロットし図2のような検量線を得た。

$$K/S = \frac{(1-R)^2}{2 \cdot R}$$

【発明の効果】以上、詳述したように、本発明によれば簡易に定量的免疫分析を行うことができる。

【図面の簡単な説明】

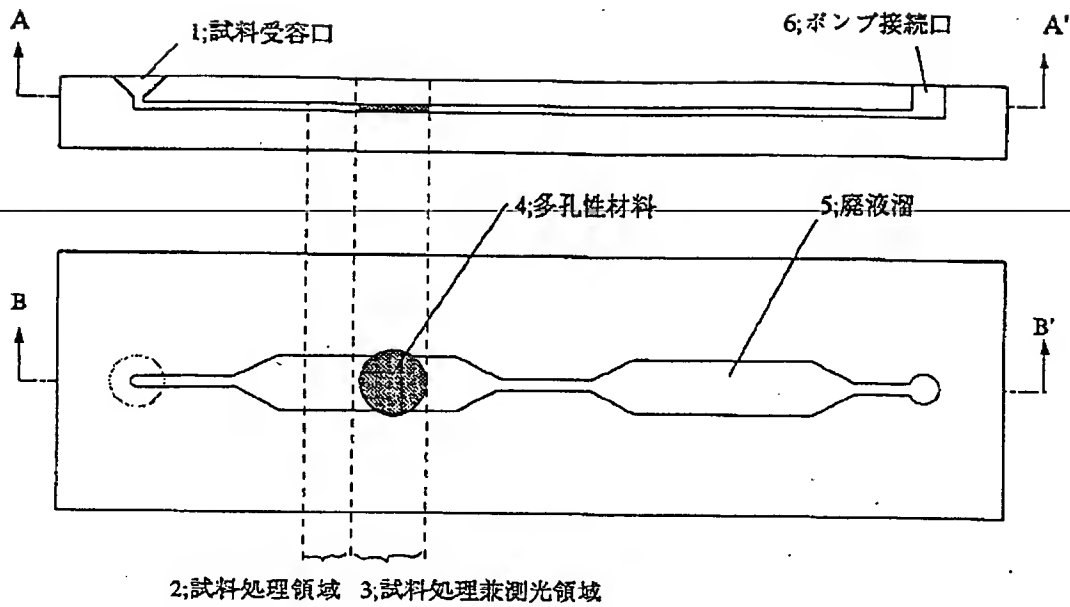
【図1】 本発明の分析器具の代表的な一例。図1aは図1bのB-B'断面図。図1bは図1aのA-A'断面図。

【図2】 実施例にて得られた検量線の図。

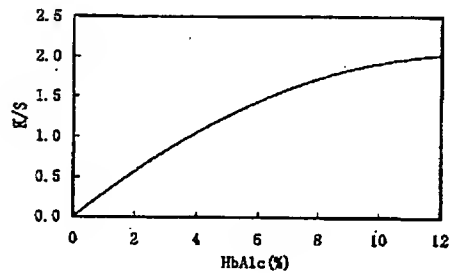
【符号の説明】

- 1 ; 試料受容口
- 2 ; 試料処理領域
- 3 ; 試料処理兼測光領域
- 4 ; 多孔性材料
- 5 ; 廃液溜
- 6 ; ポンプ接続口

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 奥山 桃子

兵庫県三田市テクノパーク9番地の1 日
本メジフィジックス株式会社兵庫工場内

(72)発明者 藤岡 茂

東京都千代田区九段北1丁目13番5号 日
本メジフィジックス株式会社東京本部内